

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940
—

THÈSE

N°
—

242

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Khi Mong ANG

Né le 16 Avril 1910. à SWATOW (Chine)

**Contribution à l'étude
de l'ostéose cancéreuse diffuse
à type ostéolytique**

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1940

219

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940
—

THÈSE

N°
—

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Khi Mong ANG

Né le 16 Avril 1910. à SWATOW (Chine)

**Contribution à l'étude
de l'ostéose cancéreuse diffuse
à type ostéolytique**

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1940

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.	STROHL.
Physique médicale.	POLONOVSKI.	Robert DEBRE.
Chimie médicale.	BRUMPT.	BAUDOUIN.
Bactériologie.	PASTEUR-VAL-	LERY-RADOT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	MONDOR.	LEROUX.
Pathologie et thérapeutique générales	CHAMPY.	TIFFENEAU.
Pathologie médicale.	AUBERTIN.	TANON.
Pathologie chirurgicale.	BALTHAZARD.	LEVY-VALENSI.
Anatomie pathologique.	Henri BENARD.	CHIRAY.
Histologie.	ABRAMI.	FIESSINGER.
Pharmacologie et matière médicale.	LOEPER.	RATHERY.
Thérapeutique.	LEREBoullet.	NOBECOURT.
Hygiène et médecine préventive	LAIGNEL-	LAVASTINE.
Médecine légale	GOUGEROT.	GUILLAIN.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEMIERRE.	CUNEO.
Pathologie expérimentale et comparée.	GOSSET.	GREGOIRE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	LENORMANT.	VELTER.
Clinique médicale.	CHEVASSU.	COUVELLAIRE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	JEANNIN.	LEVY-SOLAL.
Clinique des maladies des enfants	MOCQUOT.	OMBREDANNE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	HARVIER.	LEMAITRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Pierre DUVAL.	VILLARET.
Clinique des maladies du système nerveux	TROISIER.	MATHIET.
Clinique des maladies infectieuses	LAUBRY.	Clovis VINCENT.
Clinique chirurgicale.	N...	HAZARD.
Clinique ophtalmologique	MULON.	OLIVIER.
Clinique urologique.	SANNIE.	VERNE.
Clinique d'accouchements.		
Clinique gynécologique.		
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		
Clinique thérapeutique médicale		
Clinique oto-rhino-laryngologique.		
Clinique thérapeutique chirurgicale		
Clinique propédeutique.		
Clinique de la Tuberculose		
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		
Clinique cardiologie		
Clinique de neuro-chirurgie.		
Assistance médico-sociale.		
Professeurs sans chaire.		

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.	
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.)..	Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOLLE	Médecine légale.
BERNARD EL.. Pathologie médicale.	DIGONNET	Obstétrique.
BESANÇON (J.) Hydrologie.	DOGNON	Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE	Pathologie chirurgicale.
BOULANGER Chimie.	FUNK-	
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO..	Pathologie chirurgicale.
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD	Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN	Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	Mlle GAUTHIER-	
CORDER Anatomie.	VILLARS..	Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET	Physiologie.
COUVELLAIRE (R.) Urologie.	DE GENNES	Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD	Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LENEGRE Pathologie médicale.
 LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.

MM.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

MM.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-
 I EMAIRE. Parasitologie.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 BRULE
 CATHALA
 CHABROL
 CHEVALLIER..
 DONZELOT
 DUVOIR
 GASTINEL
 HUGUENIN
 LAROCHE (G.).
 LIAN
 MOREAU
 PIEDELIEVRE.
 SEZARY
 } Clinique médicale.

MM.
 BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELIER
 DE GAUDART-
 D'ALLAINES.
 LEVEUF
 MOULONGUET.
 MOURE
 QUEL'U
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 PORTES
 VIGNES
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA GRAND'MERE

A LA MEMOIRE VENEREE DE MA MERE

*Qui, trop tôt disparue, a laissé dans
mon cœur d'éternels regrets.
Faible témoignage de ma piété filiale.*

A MON PERE

LE DOCTEUR ANG CHIA SIW

*Dont je ne saurai jamais assez appré-
cier la vie de dévouement et de sacrifice
qui m'a permis d'entreprendre mes étu-
des médicales.
Témoignage de reconnaissance filiale.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur L. TANON

Professeur d'Hygiène et de Médecine préventive à la Faculté
de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu me faire le grand
honneur de présider cette thèse.*

*Je lui en exprime ma respectueuse re-
connaissance.*

A Monsieur le Professeur Agrégé ETIENNE BERNARD

Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.
Témoignage de ma profonde reconnais-
sance.*

A MES MAITRES DES FACULTES ET ECOLES
DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS,
POITIERS ET TOURS

A Madame et Monsieur ALPHONSE DEVILLE

*En témoignage du bienveillant et ami-
cal accueil qu'ils m'ont toujours réservé.*

Les métastases osseuses isolées ou n'intéressant que quelques rares os sont fréquemment rencontrées en clinique au cours de l'évolution de certains cancers. Au contraire, l'envahissement massif du squelette par les néoplasmes est beaucoup plus rare, mais est alors au premier plan du tableau clinique. C'est pourquoi nous trouvons très juste le terme d'ostéose cancéreuse diffuse proposé par le Professeur Agrégé Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars, et adopté depuis par de nombreux auteurs (Bérard, Martin, Ponthus, Viennois, Ducuing, Milestzky, Marques, Lance).

Il existe deux formes d'ostéose cancéreuse diffuse : l'une à type ostéolytique de beaucoup la plus fréquente, l'autre plus rare, à type condensant. Nous n'envisagerons ici que l'étude de la première.

★ ★

Nous avons eu la chance d'étudier de près le cas d'ostéose cancéreuse diffuse rapporté par Etienne Bernard, Boyer Porge et Mlle Gauthier-Villars, dont voici l'observation.

Mme Vic..., âgée de 74 ans, entre à l'Hospice d'Ivry, le 23 octobre 1934, pour une fracture du col du fémur survenue après un traumatisme minime.

Quand nous l'observons, son état de cachexie est

tronc et du bassin, les lésions sont de plus en plus atténuées ; sur le crâne il y a une dizaine d'images arrondies, grosses comme des noisettes ; quelques aspects de ce genre traînent sur les humérus. Quant aux zones distales des membres, jambes et pieds, avant-bras et mains, elles sont respectées et même l'architecture des travées osseuses apparaît très normale. Par ailleurs, en aucun point, même en regard des zones les plus atteintes, le bord de l'os apparaît soufflé ou irrégulier.

Biopsie. — L'examen d'un petit noyau sous-cutané montre des boyaux néoplasiques et le stroma fibreux dense, propre au squirrhe du sein.

Evolution. — Accentuation progressive de la cachexie.

Au bout de trois semaines, la malade meurt après avoir présenté pendant deux jours une élévation thermique et de la toux.

Autopsie. — Le 14 novembre 1934 :

Foie petit : 500 grammes. Aspect et consistance normaux. Aucun noyau métastatique.

Rate : 70 grammes, aspect normal ; pas de métastase.

Reins : 65 grammes chaque ; aspect normal ; un peu de sable dans le bassinet.

Surrénales : d'apparence normale.

Utérus, ovaire semblent normaux.

Estomac, intestin, pancréas semblent normaux. Aucune adénopathie.

Cœur : 230 grammes, d'apparence normale, pas d'athérome, valvules souples.

Poumons : pas de nodules cancéreux, aspect de broncho-pneumonie banale à chaque base.

Deux petits ganglions trachéo-bronchiques ont été prélevés.

Corps thyroïde, d'aspect normal, enlevé entièrement avec les parathyroïdes.

Cerveau : aspect normal.

Tumeur du sein prélevée.

Un ganglion axillaire droit, profond et haut situé, a été disséqué et prélevé. On a prélevé également un ganglion axillaire gauche.

Système osseux. On prélève le plastron sterno-costal, on y observe la fracture du sternum, les os sont très friables, surtout par places, donnant l'impression d'être cariés ; ça et là, des zones laissent sourdre un liquide laiteux ; quand on enfonce le stylet, quelques suffusions hémorragiques noirâtres apparaissent.

Crâne, normal à l'inspection, un fragment est prélevé.

Vertèbres : deux fragments sont prélevés au niveau des vertèbres dorsales.

Examen histologique. — La tumeur mammaire a été examinée sur un fragment prélevé à l'autopsie. Ce fragment est formé d'un tissu fibreux très dense, limitant des alvéoles de taille variable où subsistent des cellules tumorales plus ou moins rétractées, d'examen difficile du fait de la cadavérisation. En profondeur, une plage de tissu adipeux est envahie par quelques boyaux néoplasiques bien reconnaissables. La topographie générale est celle du squirrhe le plus typique

et les caractères cytologiques de la tumeur sont aisément visibles sur un nodule métastatique, seul fragment prélevé par biopsie au niveau d'un noyau sous-cutané péricostal. On y voit des lobules arrondis ou ovalaires plus ou moins étendus, formés de cellules à cytoplasme clair, à noyau volumineux. Les plus petits de ces lobules sont centrés sur une plage claire de type pseudo-glandulaire net ; les plus volumineux sont des amas pleins, à contour irrégulier, végétant dans un stroma fibreux dense.

La comparaison de ces deux aspects, topographique et cytologique, impose le diagnostic d'épithélioma glandulaire du sein, ayant tous les caractères du squirrhe.

Un ganglion lymphatique prélevé dans l'aisselle ne montre pas d'envahissement métastatique. Ce caractère négatif appartient également aux divers prélèvements qui ont été faits sur les viscères (foie, rate, reins, pancréas, poumon, intestin) et au niveau de ganglions médiastinaux ou péri-aortiques. Les lésions notées au niveau de ces divers organes ne méritent guère de mention particulière, sauf la stase œdémateuse et congestive du poumon qui était assez marquée.

Les lésions osseuses ont été étudiées sur des prélèvements faits au niveau du crâne, d'une vertèbre et d'une côte. De même aspect sur tous les fragments, elles ont les caractères suivants :

Le périoste est conservé partout où il apparaît; au-dessous de lui quelques lamelles osseuses normales

persistent, puis de volumineux nodules néoplasiques remplacent le tissu osseux, ayant les mêmes caractères généraux que la tumeur mammaire. Les cellules tumorales sont incluses dans des alvéoles conjonctives grêles, qui, à la périphérie de chaque nodule, sont mal limitées et passent par transition insensible à des zones de tissu osseux très remanié. Dans ces zones c'est le tissu fibreux qui domine; les lamelles osseuses sont détruites, bordées par de nombreux myéloplaxes; on voit aussi quelques lamelles ostéoïdes bien visibles, de contour irrégulier, qui abondent surtout au niveau du prélèvement vertébral. On voit donc ici s'associer des lésions métastatiques de l'os et des lésions d'ostéite fibreuse manifeste au voisinage des foyers néoplasiques.

Le corps thyroïde a été prélevé dans la région des parathyroïdes; il apparaît creusé de vésicules de taille variable, parfois franchement distendues, séparées par des travées fibreuses denses. Une des parathyroïdes intéressées par les coupes est normale; l'autre présente une zone d'hyperplasie manifeste : les cellules glandulaires y sont volumineuses, franchement éosinophiles, creusées de petites vacuoles claires de type spongiocytaire. Cet aspect est très visible en un point dans une zone limitée, sous-capsulaire; dans le reste de la glande de petits îlots également éosinophiles alternent avec des cordons cellulaires séparés par des cellules adipeuses. Cette hyperplasie qui n'est que partielle et ne modifie pas le contour général de la glande tranche nettement avec l'aspect du parenchy-

me voisin; elle manque complètement sur la parathyroïde opposée.

En résumé, l'examen histologique des pièces d'autopsie et de la biopsie nous a montré la présence :

— d'un épithélioma mammaire, de type glandulaire, très riche en tissu fibreux comme c'est la règle dans les squirrhes communs;

— de métastases multiples des os, voisinant avec des lésions d'ostéite fibreuse;

— d'une hyperplasie parathyroïdienne marquée;

— et l'absence de toute métastase viscérale ou ganglionnaire.

En résumé, il s'agit d'un cas très pur d'ostéose cancéreuse diffuse; le squirrhe primitif est minime; il n'y a aucune métastase viscérale ou ganglionnaire. C'est l'envahissement du squelette qui en pratique est toute la maladie.

HISTORIQUE

La première observation d'ostéose cancéreuse diffuse à type ostéoporotique remonte à 1844 et est due à Rokitansky.

Au contraire la forme condensante n'a été connue que beaucoup plus tard (Recklinghausen 1891). Depuis l'observation de « Carcinomatose osseuse métastatique » de Rokitansky, de multiples cas ont été rapportés, dont certains sont très typiques. Cette affection est certes assez rare, mais non exceptionnelle. Nous ne pouvons pas, à cause de la multiplicité des observations, faire un historique complet. Nous négligeons volontairement les observations anciennes qui ne comportent ni examen histologique précis, ni clichés radiologiques et sont souvent douteux. Bien des cas ont été en effet confondus avec la maladie fibrogéodique de Recklinghausen (Lièvre). Nous baserons surtout sur les observations modernes les plus typiques et les plus complètes.

Nous en développerons les points qui nous paraissent les plus importants dans les différents chapitres de notre travail.

Néanmoins, nous devons citer les observations particulièrement intéressantes de Klemperer (1923), Belot et Lepennetier (1925), Carnot (1925), Laborde

(1925), Garnier et Cathala (1926), Pasteur Vallery-Radot (1929), Charbonnel et Massé (1929), Labbé (1931), Palios (1931), Schwartz (1931), Brull (1931), Solcard (1932), Swynghedan (1934), Bacocloglu (1934), Paviot (1935), Pinelli (1935), Marchal (1935), Welti (1935), Hellner (1935), Bérard (1935), Mocquot, Herrenschmidt et Worms (1935), Trémolières (1937), Bizard (1937), Ducuing (1937).

ETUDE DE L'OSTEOSE CANCEREUSE DIFFUSE

ETIOLOGIE DU CANCER PRIMITIF ET SA PROPAGATION

C'est dans le cancer de la prostate que les métastases osseuses sont les plus à redouter (Peyron), elles sont généralement à type ostéoplastique. Puis viennent, par ordre de fréquence décroissante, l'épithélioma du corps thyroïde, du sein, l'hypernéphrome et les sympathomes embryonnaires qui déterminent des métastases ostéolytiques.

Toutefois, comme le cancer du sein est de beaucoup le plus fréquent, c'est lui qui est à l'origine de la majorité des ostéoses cancéreuses diffuses rencontrées dans la clinique (375 cas sur 393 dans la statistique de Sutherland). Il s'agit presque toujours d'un squirrhe du sein (16 squirrhes sur 21 métastases dans la statistique de Tripier). Le cas d'Etienne Bernard rapporté complètement était également un squirrhe, tumeur à évolution lente qui se propage moins volontiers que les autres cancers du sein par voie lymphatique.

C'est ainsi que dans d'assez nombreux cas (M. Labbé, Moulin, Besançon, Uhry et Petresco, Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars, Baco-

cloglu, Racleanu, Vasilescu), il n'existe aucune métastase ganglionnaire ni viscérale.

De ces cas très purs d'ostéose cancéreuse diffuse, on peut rapprocher celui de Garnier et Cathala qui ne comportait aucune propagation viscérale macroscopique à l'exception d'un noyau surrénal. Toutefois, l'étude histologique des différents viscères considérés comme sains a montré l'existence d'une granulie cancéreuse terminale, que seul le microscope a pu mettre en évidence.

A côté de ces cas indiscutables et très purs d'ostéose cancéreuse diffuse, il existe de multiples observations de dissémination osseuse néoplasique généralisée coïncidant avec des métastases ganglionnaires ou viscérales. Ces cas sont certes beaucoup plus nombreux, mais sont moins purs. C'est pourquoi nous étudierons plus volontiers les premiers.

PATHOGENIE

Dans les formes pures, la dissémination osseuse s'effectue par voie sanguine (Recklinghausen, Delbet et de nombreux auteurs).

En effet, les énormes lésions osseuses contrastent avec l'absence de propagation ganglionnaire, vérifié histologiquement. Les cas cités plus haut en sont des exemples.

Les ostéoses cancéreuses diffuses pures sont donc certainement des métastases propagées par voie sanguine d'un épithélioma « hémophile » selon l'expression de Delbet.

Mais pour les cas communs, c'est-à-dire, lorsque les métastases osseuses multiples s'associent à des métastases ganglionnaires et viscérales, le doute est permis.

Reprenant l'ancienne théorie de Sampson Handley Ducuing, Milestzky et Marques, plus leur élève Brzustyn ont pensé que les métastases osseuses étaient dues à une propagation lymphatique. Il s'agissait d'une énorme extension osseuse secondaire à une lymphangite cancéreuse.

Lorsque les ganglions du voisinage sont atteints par le cancer, l'extension osseuse secondaire est facile à concevoir. Mais dans le cas contraire, lorsque le territoire lymphatique paraît indemne, il faudrait admettre la théorie d'une métastase osseuse par lymphangite cancéreuse discontinue, ce qui n'est pas à priori impossible. L'on constate, en effet, assez fréquemment, une adénopathie cancéreuse dans l'aisselle opposée, qui est explicable par extension lymphatique discontinue. Voici également un argument à l'appui de cette hypothèse : l'extension osseuse respecte généralement les parties distales des membres, et siège principalement au tronc. Ce fait n'est guère explicable par la théorie classique, mais l'est assez facilement par la théorie lymphatique discontinue. Tels sont les arguments en faveur de la théorie lymphatique.

Toutefois, il existe certainement des métastases isolées, propagées par voie sanguine, tels les cas de Hellner (métastase isolée au scaphoïde tarsien) et de Havpil et Mallet (métastase isolée de l'odontoïde).

De plus, dans les ostéoses cancéreuses diffuses pures, la propagation s'effectue certainement par voie sanguine puisque tous les ganglions sont indemnes de cancer. Dans le cas d'Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars, des coupes successives intéressant plusieurs régions riches en lymphatiques, ont été effectuées : les ganglions qui cliniquement n'étaient pas perceptibles furent trouvés indemnes de cancer. Ces cas purs où la propagation s'est effectuée par voie sanguine ont cependant la même topographie (intégrité relative des parties distales) que les cas communs où la voie lymphatique joue peut-être un rôle.

Il est difficile d'admettre que les diverses formes d'ostéose cancéreuse diffuse qui comportent les mêmes lésions macroscopiques, histologiques et radiologiques puissent découler d'un ensemencement par voie sanguine dans les cas purs, et d'une propagation lymphatique dans les formes associées aux métastases ganglionnaires et viscérales.

En effet, au point de vue macroscopique et histologique, les lésions sont les mêmes dans ces deux cas.

De plus l'étude radiologique des différents cas à priori que les lésions jeunes commençaient par une dissémination « granulique » ; de toutes petites taches claires disséminées dans les os apparaissent ; elles s'étendent ultérieurement et forment des géodes à l'emporte-pièce.

Les défenseurs de la théorie lymphatique (Bursz-tyn) invoquent pour ces faits, soit des embolies lym-

phatiques, soit des embolies veineuses secondaires à la propagation lymphatique (les cellules cancéreuses passeraient du canal thoracique dans la veine sous-clavière et entreraient ainsi dans la circulation générale). Ces faits ne peuvent toujours par expliquer les formes pures, sans atteinte ganglionnaire. C'est pourquoi, la majorité des auteurs pensent que des lésions osseuses identiques ont une origine identique. La théorie sanguine que Delbet a soutenu avec tant d'insistance reste donc encore admise généralement, et pour conclure, nous pensons que dans les cas purs la propagation sanguine joue seule, et que dans les cas associés, il existe à la fois une propagation lymphatique créant les adénopathies néoplasiques et une propagation sanguine déterminant l'ostéose cancéreuse diffuse.

Les cellules néoplasiques dans les vaisseaux sanguins, ont été constatées (Schmidt) en assez grande quantité; mais elles sont assez vite détruites. On a même essayé d'expliquer la rareté des métastases dans les régions distales par l'augmentation du trajet et le contact plus prolongé des cellules néoplasiques dans la circulation sanguine. Coste rapporte que lorsqu'on injecte au rat des fragments de tumeur, l'on n'aboutit qu'exceptionnellement à un développement cancéreux quand l'inoculation a été effectuée par voie sanguine, alors que l'on détermine facilement une greffe lorsque l'injection a été faite dans le tissu cellulaire ou la moelle osseuse. Il y a donc une « immunité » de certains tissus selon l'expression de Mocquot, Herren-

schmidt et Worms qui font remarquer que le tissu musculaire qui forme une partie si importante du corps humain, n'est pour ainsi dire jamais atteint par le cancer. Cette immunité est extraordinairement frappante dans les cas purs d'ostéose cancéreuse diffuse où seul le squelette est envahi par les métastases. Dans ces formes, les cellules cancéreuses sont extrêmement ostéophiles et le tissu osseux se défend très mal. On a pu se demander si un trouble glandulaire parathyroïdien par exemple n'était pas antérieur à la dissémination néoplasique et ne l'avait pas favorisée en créant un *locus minoris resistentiæ*.

Certes, dans l'observation d'Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars, l'on constate un adénome parathyroïdien, mais ce dernier est minime et serait secondaire à l'envahissement osseux (Thèse Boyer). De plus, dans les autres observations d'ostéose cancéreuse diffuse pure, il n'y a aucun trouble parathyroïdien; enfin les observations d'ailleurs très rares, d'ostéose cancéreuse diffuse associée à un hyperfonctionnement parathyroïdien comportent généralement d'importantes métastases ganglionnaires et viscérales (Klemperer, Weltj, Bérard).

L'envahissement d'os s'opère de préférence aux épiphyses, très vascularisées.

Le ralentissement de la circulation serait pour Recklinghausen une cause favorisante de la greffe néoplasique.

MECANISME DE LA DESTRUCTION OSSEUSE

La destruction squelettique se fait par halistérèse. Dans les formes ostéolytiques, le tissu osseux paraît se dissoudre autour des cellules cancéreuses (Recklinghausen, Coste, Nové-Josserand et Tavernier), qui semblent supprimer l'activité ostéoblastique normale (Brunschiwig).

C'est donc l'action chimique des cellules cancéreuses qui doit être invoquée pour expliquer la décalcification; l'ostéoclasie et la nécrose osseuse après obstruction vasculaire, peuvent jouer dans quelques cas.

HISTOLOGIE

a) FORME TYPIQUE.

Sur les coupes, l'on constate dans la forme ostéolytique typique une décalcification considérable et la présence de nombreuses cellules cancéreuses ayant plus ou moins l'aspect de l'épithélioma originel

Autres des éléments néoplasiques, il existe un processus d'ostéolyse; certaines lamelles osseuses sont détruites, d'autres sont amincies, dépourvues de cellules osseuses et de calcaire et se confondent avec le collagène avoisinant (Bérard).

Les ostéoclastes sont peu fréquents et ne semblent pas intervenir, même dans les rares observations s'accompagnant de microadénome parathyroïdien

Autour de ces zones décalcifiées, l'on constate des cellules et des fibres conjonctives qui occupent le tissu osseux (Coste). Les cellules cancéreuses détruisent donc le tissu osseux, les ostéoblastes disparaissent, et les travées osseuses sont donc remplacées par un tissu fibreux (Recklinghausen)

b) FORMES ATYPIQUES.

A côté de cet aspect typique des métastases osseuses ostéolytiques, il existe des lésions osseuses très différentes d'un diagnostic très difficile, car on ne constate plus de cellules cancéreuses. Les lésions sont pourtant extrêmement importantes : les travées osseuses sont grêles, rares, et baignent dans une atmosphère graisseuse où l'on trouve ça et là quelques éléments myéloïdes. Il n'y a aucune trace de reconstruction osseuse, ce qui, joint à la rareté des ostéoclastes différenciés assez facilement ces lésions de l'ostéite fibrokystique de Recklinghausen. Welti, Huguenin, Placa, ont insisté sur ces caractères distinctifs.

Dans leur cas, l'absence de cellules néoplasiques avait pu faire porter le diagnostic d'ostéose parathyroïdienne. Parfois, les cellules cancéreuses sont très rares. Delbet a montré qu'il fallait dans quelques cas étudier de très nombreuses lames pour découvrir une cellule cancéreuse.

Mais souvent cette découverte est impossible (Siccard, Coste, Belot, Gastaud) malgré des examens multiples.

L'absence de cellules cancéreuses dans des zones très atteintes ne suffit pas à rejeter le diagnostic de néoplasme. Il ne faut pas hésiter de refaire un autre prélèvement, de préférence dans une zone peu atteinte (Houdard et Mouchet), pour trouver des éléments épithéliomateux.

Trois hypothèses ont été émises pour expliquer ces lésions osseuses dépourvues de cellules cancéreuses.

La théorie de l'ostéolyse cancéreuse à distance a d'abord été émise. En réalité, elle répond mal aux constatations anatomiques : on trouve des zones bourrées de cellules cancéreuses ne comportant aucune décalcification importante à distance. De plus certains auteurs ont examiné de nombreuses séries de coupes d'une épiphyse par exemple, sans rencontrer de foyer néoplasique important susceptible d'avoir provoqué d'énormes décalcifications à distance

C'est pourquoi Coste tend à rejeter cette théorie et se demande si ces énormes lésions dépourvues de cellules néoplasiques n'étaient pas dues à une dystrophie osseuse par trouble du métabolisme du calcium, en un mot, une lésion « paracancéreuse »

D'autres auteurs, Bérard, Martin, Ponthus, Viennois ont précisé cette hypothèse et se sont demandé si ces lésions n'étaient pas dues à une hyperparathyroïdie concomitante

Il existe en effet quatre observations d'ostéose cancéreuse diffuse coïncident avec un petit adénome parathyroïdien (Klemperer, Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars, Welti, Huguenin et

Placa, Bérard, Martin et Ponthus). Mais, d'une part, ces observations sont très rares, et dans presque tous les cas où ces lésions osseuses atypiques ont été constatées, aucune lésion parathyroïdienne n'a été rapportée (Delbet, Roussy, Sicard, Coste, Belot, Gastaud).

De plus, histologiquement, ces lésions, nous l'avons vu, sont assez différentes, fait sur lequel ont insisté Welti, Huguenin et Placa. La topographie de ces troubles squelettiques est celle du cancer; on ne les rencontre que rarement aux parties distales des membres et non pas aux tibias, qui est volontiers atteint dans l'ostéose parathyroïdienne; enfin, il n'existe pas, comme dans cette dernière affection, de décalcification diffuse (Coryn).

Pour toutes ces raisons, nous rejetons l'hypothèse d'une hyperparathyroïdie. Dans tous les cas rapportés, sauf un, cet hyperfonctionnement glandulaire était minime, lorsqu'on le compare aux monstrueux adénomes de la maladie fibrokystique de Recklinghausen, et l'on sait qu'expérimentalement, il faut d'énormes doses de parathormone pour provoquer une décalcification notable. C'est pourquoi, nous considérons avec Boyer, cette hyperparathyroïdie rarement observée, comme secondaire à la décalcification, et sans effet notable sur les lésions osseuses.

Nous nous rallions donc à la troisième théorie. Ces lésions atypiques résultent de la dégénérescence d'un tissu autrefois occupé par le néoplasme.

Histologiquement, en effet, l'on constate une dégénérescence graisseuse, parfois avec quelques cellules

myéloïdes, comme dans le cas de Bérard, parfois avec quelques ostéoblastes, comme dans le cas de Welti.

Cette théorie explique pourquoi, dans certains cas, on peut trouver encore à la périphérie quelques cellules cancéreuses (Delbet); si on multiplie les coupes, l'on observe alors le stade intermédiaire entre la lésion atypiquement cancéreuse et la lésion cancéreuse de dégénérescence.

Des arguments chimiques viennent étayer cette hypothèse.

La localisation de ces lésions correspond avec le siège d'élection des métastases osseuses. On les rencontre aux vertèbres (Coste), au bassin, au trochanter (Welti, Bérard et leurs Collaborateurs) où débute en général l'envahissement cancéreux.

L'observation de Welti, Huguenin et Placa fournit un argument précieux. Dans leur cas, la dissémination osseuse débute par le trochanter et le malade avait été considéré comme un coxalgique. Longtemps après, une biopsie trochantérienne n'avait décélé aucune cellule néoplasique, mais une ostéolyse intense. Au contraire, le prélèvement pubien fut démonstratif.

Radiologiquement, enfin, il est impossible de distinguer les lésions néoplasiques typiques des plages où les cellules cancéreuses ont disparu; c'est pourquoi Houdard et Mouchet conseillent de ne pas faire la biopsie dans une zone trop atteinte.

Nous pensons donc que pour des raisons inconnues, peut-être vasculaires, les cellules cancéreuses peuvent disparaître en laissant généralement un tissu nécrobiotique.

RECONSTRUCTION OSSEUSE

C'est la reconstruction osseuse qui divise les deux grandes formes d'ostéose cancéreuse diffuse :

- la première ostéolytique sans reconstruction osseuse ;
- la deuxième ostéoplastique où l'ostéoconstruction l'emporte sur la décalcification.

Il existe toutefois des cas intermédiaires.

Nous n'étudierons que la première forme de beaucoup la plus fréquente.

A première vue, la cellule néoplasique paraît déterminer ces réactions osseuses. Dans le cancer du sein, selon Hellner, les éléments cancéreux semblent plus virulents au point d'inhiber complètement les ostéoblastes. Ces derniers ne seraient seulement qu'irrités dans le cancer de la prostate, ce qui aboutirait à une condensation osseuse.

Toutefois, il existe des ostéoses cancéreuses diffuses secondaires à des cancers prostatiques dont l'évolution plus rapide que celles des épithéliomas mammaires ; de plus, on peut constater chez le même malade des métastases ostéolytiques condensantes et mixtes.

L'hypothèse d'Hellner est cependant vraie dans l'ensemble et pour conclure, disons qu'il faut tenir compte non pas seulement de la cellule néoplasique, mais également du terrain.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'ostéose cancéreuse diffuse est spéciale par ses localisations.

Les métastases siègent principalement aux vertèbres, au bassin, au trochanter ; les os plats (côtes, crâne, clavicules) sont généralement un peu moins envahis.

Au contraire, les zones distales des os longs (mains, pieds, tibias, péronés, radius, cubitus) sont généralement respectés. Lorsque la destruction osseuse est accentuée, les os sont mous. Dans le cas d'Etienne Bernard, ils se coupent au couteau et laissaient sourdre un liquide tantôt laiteux, tantôt brunâtre, hémorragique. Les travées osseuses disparaissent et on conçoit que les fractures spontanées soient fréquentes ; les vertèbres tassées sont parfois aussi minces que leurs disques. Les zones moins atteintes sont un peu plus résistantes, mais parsemées de régions décalcifiées où l'on pénètre facilement avec une sonde cannelée.

L'ANALYSE CHIMIQUE

Cette analyse varie selon les fragments analysés et les divers cas d'ostéose cancéreuse diffuse. Enselme et Chevassu trouvèrent en étudiant le cas de Bérard les chiffres suivants :

Sur 100 gr. d'os frais pathologique il y avait 9 gr. d'eau (au lieu de 12 gr. sur la région saine) et 42 gr. 82 de cendre (au lieu de 55 gr. 25).

Solcard, Rolland et Quérèngal des Essartz, étudiant

les os très décalcifiés par le cancer, rapportent les chiffres de 59,90 % d'eau, 20,6 % de matière organique et 19,5 % seulement de matière minérale. La composition qualitative est normale.

L. Brull, Poverman et Garin aboutissent aux mêmes conclusions.

Pour conclure, il existe une raréfaction quantitative des sels minéraux sans altération qualitative importante.

AUTOPSIE

L'autopsie permet dans certains cas de retrouver un minime cancer primitif : rénal ou thyroïdien.

L'on sait le balancement fréquent entre l'importance des métastases et le volume minime du cancer primitif. L'examen anatomique permet d'évaluer l'importance des métastases associées (ganglionnaires et viscérales).

Nous avons vu qu'il existait quelques cas d'ostéose cancéreuse diffuse pure, sans autre métastase ; mais ils sont assez rares.

L'on a pu trouver exceptionnellement des anomalies parathyroïdiennes ; les quatre observations connues sont rapportées dans la thèse de Boyer.

Enfin, il est fréquent de trouver des dépôts calcaires : athérome aortique, calculs du bassin et surtout dans les formes très ostéolytiques.

Enfin, l'épreuve de la microincinération a pu mettre en évidence des dépôts calciques dans les poudrons, l'estomac et les reins.

ETUDE CLINIQUE

Les métastases osseuses surviennent généralement deux ans après le début du cancer primitif. Tel est, en effet, le chiffre moyen des diverses observations publiées ; c'est pourquoi, dans la majorité des cas, il s'agit d'un squirrhe du sein déjà opéré ; les métastases apparaissent quelques mois après l'opération ; mais il existe des observations remarquables par la lenteur de leur évolution. Carnot a insisté sur ces faits en citant les cas de Palios (ostéose cancéreuse survenait 20 ans après le début de cancer du sein), d'Halperini (20 ans), d'Heltzing (17 ans), de Flaxer (10 ans), d'Oppener (11 ans).

L'affection est généralement facile à reconnaître, car on a la notion du cancer primitif. Mais il existe des cas où ce dernier est ignoré. Dans celui d'Etienne Bernard, il s'agissait d'un minime squirrhe mammaire. Dans celui de Scholz, le minuscule noyau primitif du sein n'a été découvert qu'à l'autopsie. Carnot insiste sur l'insidiosité des néoplasmes thyroïdiens qui sont parfois des trouvailles d'autopsie, car il est souvent impossible de reconnaître à la palpation le petit noyau glandulaire. Mlle Gauthier-Villars et Busser ont rapporté un beau cas d'ostéose cancéreuse diffuse secondaire à un épithélioma du rein qui n'a été

reconnue qu'à l'autopsie. Quant aux néoplasmes paranéphrétiques, ils sont plus insidieux encore (Swynghedauw et Guénée).

Dans tous ces cas, le cancer primitif passe inaperçu et c'est l'ostéose cancéreuse diffuse qui est au premier plan du tableau clinique. Cette dernière se révèle en clinique par des douleurs et des fractures spontanées.

Les *douleurs* sont généralement le premier signe fonctionnel de l'atteinte squelettique. Elles sont souvent modérées, surtout au début et sont fréquemment exacerbées par les efforts, les mouvements, parfois elles peuvent prendre le caractère ostéocope des algies syphilitiques.

Dans quelques cas, elles sont atroces au point de rendre tout mouvement impossible, de provoquer l'insomnie et de n'être calmées que par la morphine (Trémolières et Mallet). Les crises sont fréquentes la nuit, mais entre deux crises, le malade ne souffre pas, à l'inverse de l'ostéosarcome. Ces douleurs siègent aux zones les plus envahies, c'est-à-dire : au bassin, au rachis, au sternum, aux cuisses ; tardivement elles peuvent prendre le type radiculaire.

Mais, dans certains cas, il n'existe aucune douleur, alors que la destruction osseuse est déjà intense. Les *fractures spontanées* sont alors le premier signe clinique de l'affection ; elles surviennent à l'occasion d'un traumatisme insignifiant comme le transport en brancard en vue d'un examen radiologique (Brull) ; un léger choc peut en provoquer plusieurs à la fois. Elles siègent principalement à la clavicule, au fémur, au

bassin, au sternum, aux côtes et aux vertèbres ; ces dernières sont parfois le siège de tassements qui provoquent une réduction de la taille et une gibbosité. Enfin, leur consolidation est mauvaise.

A *l'examen*, on est en présence d'un malade amaigri, pâle. La palpation des os permet parfois de déceler des zones douloureuses, notamment au niveau du bassin, du trochanter, des côtes, mais, fait important, le relief du squelette est normal ; il n'y a aucune tumeur osseuse.

Dans certains cas, l'on constate une ou plusieurs fractures spontanées aux os plats (côtes, clavicule, sternum), aux fémurs (région trochantérienne) et au rachis. Dans ce cas, le tassement vertébral peut occasionner une diminution importante de la taille et une gibbosité (cas d'Etienne Bernard) ; le sternum est également fracturé, si bien que le thorax dans son ensemble paraît tassé. Fait curieux, ces énormes lésions vertébrales n'occasionnent que des douleurs généralement modérées et qu'une contracture minime.

L'état général est altéré, surtout dans les formes associées à des métastases viscérales.

L'amaigrissement dépasse généralement 10 kg.

Les malades sont apyrétiques, sauf aux poussées évolutives de la maladie où l'on constate une fièvre modérée, 38°5, pendant 4 à 5 jours (Garnier et Cathala).

La *radio du squelette* permet de découvrir des lésions énormes insoupçonnables cliniquement. L'on est en effet étonné, à la lecture du cliché, de constater des altérations considérables méconnues jusque-là.

Certes, il existe des cas d'exception, tel celui de Mocquot, Herrenschmidt et Worms, où les douleurs ont précédé les altérations radiologiques ; mais ces cas sont très rares et, dans la règle, ces dernières précèdent l'apparition des douleurs ou des fractures spontanées. En un mot, c'est la radiographie faite systématiquement chez une malade opérée de cancer du sein, par exemple, qui sera le premier signe de l'envahissement néoplasique du squelette.

Si on a la chance de voir les lésions à leur début, on constate sur les clichés des petites géodes claires, arrondies, taillées à l'emporte-pièce, sans ligne de bordure ; elles sont entourées par des travées osseuses normales, sans décalcification diffuse ; elles sont rares aux parties distales des membres, c'est-à-dire aux os de la jambe et de l'avant-bras ; elles sont exceptionnellement constatées aux os de la main et du pied. Elles siègent principalement au vertèbres, au bassin, à la partie supérieure du fémur et de l'humérus. Enfin, elles sont assez fréquentes aux os plats (côtes, sternum, voûte du crâne). Peu à peu, les clichés successifs en font foi ; ces géodes claires s'étendent progressivement, et confluent, formant des zones décalcifiées polycycliques. Le bassin paraît tellement touché que les radiographies sont très difficiles à prendre ; mais, fait important, les os gardent leur contour ; malgré les énormes lésions, il n'y a aucune réaction du périoste. Le grand trochanter se creuse de vastes images très claires, arrondies, occupant presque toute sa surface et séparées par un réseau à

mailles fines où les travées osseuses normales sont méconnaissables. Le crâne est fréquemment touché et les petites géodes claires parsemées donnent l'impression de bois vermoulu. Les vertèbres sont très décalcifiées et présentent parfois des becs de perroquet.

Les *fractures spontanées* sont fréquentes et très visibles. A la région dorso-lombaire, notamment, les tassements sont fréquents et les vertèbres sont alors aussi minces que leurs disques qui sont respectés.

Les os longs sont fracturés surtout au niveau de leur épiphyse ; leur diaphyse n'est en effet parsemée que de quelques petites taches claires. Enfin, les fractures spontanées sont rares aux zones distales des membres qui sont épargnés par le cancer.

EXAMENS CHIMIQUES

Dans l'ostéose cancéreuse diffuse, les examens chimiques ne sont pas d'un grand service pour le diagnostic.

CALCEMIE.

La calcémie est tantôt normale, 90 à 105 mgr. par litre, tantôt légèrement augmentée :

116 à 129 mgr., cas de L. Brull, Poverman, Garin.

138 mgr., cas de Welti, Huguenin et Placa.

133 à 137 mgr., cas de Thévenin.

Parfois, il existe une hypercalcémie considérable. Il s'agit alors de formes très évolutives, très décalci-

fiantes accompagnées d'une élimination rénale paresseuse. Nous avons cité le chiffre de 192 mgr. (cas d'Etienne Bernard, Boyer, Porge et Mlle Gauthier-Villars). L'observation où la calcémie est la plus élevée est celle de Solcard, Rolland et Quérangal des Essartz (273 mgr.).

L'hypercalcémie dépend de la décalcification (Gold, Lièvre). Dans les très rares observations comportant une légère hyperparathyroïdie, c'est également la décalcification néoplasique qui joue le rôle important, le petit adénome parathyroïdien constaté ne paraît guère influencer sur le taux du calcium sanguin (Boyer).

PHOSPHATEMIE.

La phosphatémie est tantôt normale, 25 à 40 mgr. par litre, tantôt élevée, 80 mgr. (Thévenin), 50 à 60 mgr. (Brull), 190 mgr. (Etienne Bernard). Ce taux, qui s'élève pendant les poussées évolutives, paraît secondaire à la décalcification massive.

BILAN CALCIQUE.

Le bilan calcique, méthode délicate et très longue, a donné jusqu'ici des résultats contradictoires. Brull, Poverman, Garin, après 39 jours d'examen, ont obtenu un résultat légèrement positif.

Chisteller, au contraire, a constaté un bilan calcique nettement négatif.

Dans l'ensemble, l'on doit aboutir à un chiffre négatif au moment des poussées évolutives de l'ostéose cancéreuse diffuse.

PHOSPHATASE.

Cette diastase, contenue dans les os en grande quantité (Robinson), préside au métabolisme des phosphates et varie de façon considérable dans les diverses affections osseuses (Pautrat).

Dans l'ostéose cancéreuse diffuse, elle est dans l'ensemble augmentée dans les formes condensantes, et peu modifiée dans les formes ostéolytiques (Snapper); mais, parfois, dans ces dernières, l'on peut constater des chiffres élevés, tels ceux de Duvoir + 140 % et + 200 %, si bien que cet auteur pense que l'hyperphosphatasémie est en rapport avec un hyperfonctionnement de la cellule osseuse aussi bien dans le sens ostéoblastique que ostéoclasique, et rejette la théorie Albright, Aub et Bauer qui fait dépendre l'hyperphosphatasémie de l'hyperactivité ostéoblastique seulement.

MODIFICATION HEMATOLOGIQUE

L'anémie est un des signes très fréquemment rencontrés dans l'ostéose cancéreuse diffuse. Elle est souvent modérée (2 à 3 millions de globules rouges), mais c'est là un fait banal dans les cancers. Le taux de l'hémoglobine est diminué, il y a peu de normoblastes.

Les globules blancs sont souvent normaux, parfois augmentés, dans quelques cas diminués; on trouve quelques myélocytes. A côté de cette formule très banale communément rencontrée, il faut citer l'anémie

avec une myélémie, forme très rare, que nous étudierons ultérieurement.

BIOPSIE

La biopsie confirmera généralement le diagnostic clinique et radiologique. Mais il existe quelques cas douteux où elle permettra d'affirmer non seulement la nature cancéreuse de l'affection (Lenormant, Wilmoth et Pergola), mais également le point de départ du néoplasme (Carnot, Lombard).

Le prélèvement devra être fait dans une zone où les altérations radiologiques ne sont pas trop importantes, comme l'ont montré Houdard et Mouchet. Ces zones, nous l'avons vu, sont souvent nécrobiotiques et dépourvues de cellules cancéreuses.

La plupart des biopsies osseuses ont été faites chirurgicalement. Toutefois, Lombard et Le Génissel ont préféré prélever un fragment osseux au moyen d'une grosse aiguille vétérinaire ; enfin, si le sternum est atteint, on peut utiliser la ponction sternale.

Toutefois, dans certains cas, on a constaté la présence des cellules cancéreuses dans des fragments osseux macroscopiquement et radiologiquement indemnes (Boyer). Il s'agit alors du début de la dissémination néoplasique dans le fragment prélevé, la décalcification, minime encore, passant inaperçue.

EVOLUTION

Tel est le tableau de l'ostéose cancéreuse diffuse à la période d'état.

L'évolution de la maladie sera rapide dans la plupart des cas où les lésions ganglionnaires et viscérales sont associées (métastases hépatiques et pulmonaires).

On assiste alors à l'intrication de ces signes, les lésions viscérales ayant un retentissement sur l'état général plus important que les lésions osseuses et la mort survient un an environ après le début de la dissémination osseuse.

Toute différente est l'évolution des cas purs, sans métastases ganglionnaires ou viscérales. Dans ces formes, l'état général n'est pas très altéré. La maigreur est inconstante, alors qu'elle est extrêmement accusée dans les autres cas. La destruction osseuse a donc le temps de s'opérer et devient considérable ; il existe des poussées évolutives de fébriles (Garnier et Cathala), caractérisées par une élévation de température de 38°5 pendant 5 jours et suivies de période de décalcification où la calcémie augmente, ainsi que la phosphatémie et où l'on constate à des examens radiologiques successifs, l'extension des lésions osseuses ; les géodes confluent, les os deviennent transparents ; les parties distales sont alors le siège d'une atteinte tardive comme dans le beau cas de Solcard, Rolland et Quérangal des Essartz. Ces poussées sont suivies de périodes d'accalmie où le phosphore et le calcium sanguin redeviennent normaux, ainsi que la température. Des crises de coliques néphrétiques peuvent être

constatées, les dépôts calciques dans les bassinets étant assez fréquents. De nombreuses fractures surviennent à l'occasion d'un traumatisme insignifiant. Les tassements vertébraux sont considérables, et on ne trouve pas dans les antécédents de la malade aucun choc susceptible de les avoir créés, les vertèbres télescopées sont aussi minces que les disques (qui sont intacts) ; le rachis présente des anomalies de courbure. Ce dernier fait, joint au tassement, détermine une diminution considérable de la taille. Souvent le sternum est le siège d'une fracture spontanée et ses fragments chevauchent ; le thorax paraît raccourci de haut en bas ; fait curieux, les compressions radiculaires ne sont pas très fréquentes et les paraplégies sont rares, malgré les énormes délabrements rachidiens ; le malade devient grabataire, tout mouvement pouvant occasionner une fracture spontanée ; des escharres apparaissent, ainsi que des troubles urinaires, la cachexie s'installe et la mort survient après une longue évolution, généralement du fait d'une infection intercurrente (broncho-pneumonie de décubitus comme dans le cas d'Etienne Bernard).

Signalons que, quelquefois avant la mort, il peut se produire une dissémination granulique des cellules cancéreuses dans tous les organes qui avaient jusqu'à résisté (Garnier et Cathala). Ce fait est facilement explicable par la cachexie terminale qui a favorisé cette dissémination.

FORMES CLINIQUES

A côté de la forme ostéolytique, la plus fréquente, il existe, nous l'avons vu, une forme condensante généralement secondaire à un cancer de la prostate que nous n'étudierons pas.

Toutefois, il existe des *formes intermédiaires* condensantes par endroit, décalcifiantes à l'autre. Ces cas ne seront pas non plus étudiés, car ils doivent être rattachés aux formes ostéoplastiques. En effet, ces dernières sont caractérisées par une décalcification entourée d'une énorme condensation qui domine et est frappante sur le cliché radiologique. Ces formes mixtes peuvent se rencontrer, soit dans le même os où l'on peut constater des plages ostéolytiques et des plages condensantes, soit sur des os différents où il peut exister sur certains des métastases ostéoporotiques, et sur d'autres des métastases à prédominance ostéoplastique.

Suivant l'étiologie on peut constater :

Les ostéoses cancéreuses diffuses secondaires à des néoplasmes du *sein* ; elles sont presque toujours ostéolytiques (375 cas sur 393, Sutherland) et rarement condensantes, nous les avons étudiées ; ce sont de beaucoup les plus fréquentes. Il s'agit généralement d'un squirrhe (16 squirrhes sur 21 métastases dans la statistique de Tripier).

Les ostéoses secondaires à un cancer du *corps thyroïde* sont plus rares et généralement ostéolytiques. Comme le noyau primitif thyroïdien est souvent mi-

nime, il est souvent inaperçu et on est alors en présence d'une ostéose cancéreuse diffuse pure dont on ignore l'origine. C'est la biopsie osseuse ou parfois l'autopsie qui la révélera (Carnot).

Les ostéoses secondaires à un cancer du *rein* et aux *tumeurs paranéphrétiques* sont généralement ostéolytiques. Le cancer primitif est alors très difficile à retrouver ; rarement la palpation de la région rénale, parfois l'examen urinaire complet permet de déceler le cancer primitif. C'est encore la biopsie osseuse ou l'autopsie qui fera le diagnostic (Mlle Gauthier-Villars et Busser, Swynghedauw et Guénée).

Les *cancers prostatiques* ne donnent que très rarement de métastases ostéolytiques (6 cas sur 293 dans la statistique de Sutherland). Là encore, le diagnostic du cancer primitif est difficile, le noyau prostatique étant souvent minime, pouvant n'être pas perçu au toucher rectal et ne déterminant pas de troubles urinaires.

A côté des formes étiologiques, l'on décrit des *formes associées*. Nous avons insisté sur la différence entre l'ostéose cancéreuse pure qui évolue très lentement et la forme associée à des métastases viscérales et ganglionnaires, de beaucoup la plus fréquente et qui évolue plus rapidement vers la cachexie cancéreuse et la mort.

L'on décrit enfin des formes symptomatiques :

FORMES A POUSSÉES FÉBRILES (Garnier et Cathala).

FORMES A FRACTURES MULTIPLES.

FORMES AVEC TROUBLES DE COMPRESSION (radiculites, paraplégies), elles sont rares, malgré les énormes lésions osseuses constatées.

FORMES AVEC DÉPÔTS CALCIQUES ET LITHIASÉ URINAIRE (sable dans le bassin (Etienne Bernard) ; calcifications métastatiques (Tchistowitsch et Kolesnikoff) ; athérome (de Gennes).

FORME AVEC ANÉMIE MYÉLOÏDE, rare, mais très particulière (Epstein, Frese, Parmentier et Chabrol, Naegeli).

L'on constate alors une diminution des globules rouges associée à de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromatophilie avec myélocytose. Mais ce qui caractérise cette forme, c'est l'abondance considérable des hématies nucléées (17 % Mocquot, 37 % Martin, 138 % Parrot). Cette forme, que l'on peut constater dans le myélome multiple (R. et Mme Mach) est vraiment extrêmement particulière (Naegeli) ; classiquement, elle est attribuée au réveil d'une hématopoïèse compensatrice hépato-splénique, car la rate est généralement hypertrophiée ; pour Parmentier et Chabrol, il s'agit d'une dishématopoïèse.

MYLOME MULTIPLE

De l'ostéose cancéreuse diffuse ostéolytique, nous rapprochons le myélome multiple, néoplasie qui aboutit à un envahissement progressif du squelette. Oberling en distingue deux grands groupes : le myélosarcome, à point de départ médullaire, et le réticulosarcome développé aux dépens de la trame.

Cette néoplasie donne naissance à des éléments jeunes rappelant les myélocytes, les myéloblastes, les lymphocytes, les plasmocytes et les érythroblastes, d'où les noms de myélocytomes, myéloblastomes, lymphocytomes, plasmocytomes et érythroblastomes sont donnés à ces différentes variétés de tumeurs.

Le myélome multiple se relève cliniquement par des douleurs, surtout thoraciques et par des fractures spontanées ; l'état général fléchit, souvent de façon modéré, parfois considérablement du point d'atteindre 22 kg. dans le cas de Barr et Bulger.

A l'examen, l'on réveille des douleurs osseuses, aux os plats du thorax principalement. Parfois, l'on peut constater des masses molles faisant corps avec l'os et envahissant les tissus voisins (cas de Langeron), ce qui n'existe pas dans les métastases osseuses secondaires ; l'on peut trouver une grosse rate et des adénopathies.

La formule sanguine, tantôt ne décèle aucune anomalie, l'anémie n'est pas constante (Caylor et Nickel); tantôt une anémie modérée (Carnot, Barr et Bulger); tantôt une anémie extrême : 980.000 globules rouges (R. et Mme Mach).

Les globules blancs sont parfois normaux, parfois augmentés, parfois diminués.

Sur les *radiographies*, l'on constate des images ressemblant aux métastases cancéreuses décrites : nombreuses taches claires, arrondies, sans condensation aux alentours, sans décalcification à distance et sans réaction périostique.

Toutefois, la localisation du maximum des lésions n'est pas tout à fait la même ; mais il s'agit de nuance, le myélome siègeant volontiers aux os plats du thorax.

La calcémie est tantôt anormale (Carnot, Langeron, de Gennes), tantôt augmentée (Caylor, Barr, Mach), et la décalcification peut occasionner de l'athérome (de Gennes) ou des décalcifications métastatiques (Tchistowitsch et Kolesnikoff).

Enfin, la phosphatase est normale ou élevée ; tous ces caractères rapprochent cette affection des métastases osseuses multiples.

Par contre, dans le myélome on peut constater l'*albumosurie* de Bence Jones, signe malheureusement inconstant (Carnot, Coste, Mach), mais pathognomonique (Caylor et Nickel, Huguenin).

C'est la *biopsie* ou mieux la *ponction sternale* (Car-

not), qui fera dans bien des cas le diagnostic et dévoilera la vérité histologique du myélome.

L'évolution de cette affection est dominée par sa radiosensibilité. Celle-ci, minime dans certains cas (Carnot), est au contraire impressionnante dans le cas de De Gennes.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'ostéose cancéreuse diffuse est facile lorsque le cancer primitif est connu. Les douleurs ou les fractures spontanées attirent l'attention sur le squelette et la radiographie permet d'évaluer l'étendue des lésions osseuses. La biopsie est alors inutile.

Au contraire, le diagnostic est fort difficile lorsque le cancer primitif est méconnu et que les autres métastases néoplasiques sont minimales ou manquent. La radiographie sera extrêmement utile pour le diagnostic ; la biopsie prouvera de façon formelle la nature de l'affection (Lenormant, Wilmoth, Pergola), et le point de départ néoplasique.

La forme ostéolytique de l'ostéose cancéreuse diffuse se différencie facilement du *tabès* dont elle n'a de commun que les fractures spontanées.

L'ostéopsathyrosis de Lobstein est également facile à éliminer ; c'est une affection congénitale, héréditaire, caractérisée par une fragilité osseuse, une coloration bleue de conjonctives, une laxité ligamentaire, une aplasie du périoste et une otosclérose.

Le *nanisme rénal*, les *ostéoporoses thyroïdiques*, *hypophysaires*, *ovariennes* et *saturnines* seront également d'un diagnostic très facile, car elles déterminent

une décalcification diffuse, ne respectant pas les parties distales des membres. Il n'y a pas de géodes claires multiples comme dans le cancer.

La *xanthomatose* diffuse du squelette peut s'accompagner de fractures spontanées, et l'on constate à la radio des géodes claires, arrondies, entourées d'un tissu osseux intact. Mais cette affection est très rare, du moins dans sa forme diffuse ; de plus, les lésions siègent volontiers au crâne qui est souvent très atteint. Enfin, l'état général n'est pas touché.

Les *kystes osseux multiples* se caractérisent également par des taches claires, arrondies en pleine zone osseuse saine. Mais les formes multiples sont rares, la localisation des lésions n'est pas celle du cancer, les os longs sont atteints, les parties distales ne sont pas respectées. Il n'y a aucun trouble de l'état général et l'affection survient chez des sujets jeunes.

Les mêmes arguments serviront à éliminer l'*enchondromatose généralisée du squelette*, affection beaucoup plus rare que le cancer, mais d'un diagnostic plus difficile avec la forme condensante.

La *maladie de Paget* doit être discutée ; en effet, il s'agit de malades âgés qui se plaignent de douleurs osseuses. Mais, les localisations sont assez différentes : crâne, tibias, fémurs, clavicules, humérus, vertèbres, bassin, les zones distales des membres ne sont pas épargnées. Radiologiquement, les os sont épaissis, déformés, incurvés et flous, leur architecture est bouleversée ; la corticale des diaphyses est épaissie ; c'est pourquoi cette affection est surtout à discuter avec

les formes condensantes ou mixtes de l'ostéose cancéreuse diffuse.

Plus difficile est la dissémination entre la *maladie fibro-géodique de Recklinghausen* et l'ostéose cancéreuse diffuse. Dans ces deux affections, on peut constater des fractures spontanées, des douleurs osseuses, de l'hypercalcémie et une altération de l'état général, mais l'étude minutieuse des lésions radiologiques va permettre dans la majorité des cas d'aboutir au diagnostic.

La décalcification de l'ostéose parathyroïdienne est diffuse, en nappe et non en géodes comme dans le cancer, la cavité médullaire est élargie, es travées osseuses sont floues, déformées, peu distinctes ; s'il existe l'effort de reconstruction osseuse est désordonné, parfois l'on constate des images de pseudokystes. Les zones distales des membres ne sont pas respectées. Les lésions siègent fréquemment au tibia. Le crâne est parfois pagétiforme ; le maxillaire inférieur est atteint parfois, alors qu'il est respecté généralement dans le cancer.

Tels sont les arguments radiologiques qui permettent la discrimination entre les deux affections. Les données chimiques sont moins importantes. Dans la règle, on constate dans l'ostéose fibro-géodique de Recklinghausen de l'hypophosphatémie, de l'hypercalcémie et une augmentation du rapport Ca/P. Dans l'ostéose cancéreuse diffuse, on trouve souvent de l'hypercalcémie, de l'hyperphosphatémie et un rapport Ca/P normal. Mais ces derniers sont parfois en

défaut, car il existe quelques cas d'ostéose cancéreuse diffuse avec légère hyperparathyroïdie, et surtout les données chimiques sont inconstantes : en dehors des poussées, lorsque l'élimination urinaire est satisfaisante, les chiffres de Ca et de P peuvent en effet être normaux dans les deux affections.

Quant au dosage de la phosphatase, il donne généralement des chiffres plus élevés dans l'ostéose parathyroïdienne que dans la forme ostéolytique des métastases cancéreuses. Ce ne sont pas non plus les troubles digestifs, urinaires ou cardio-vasculaires de la maladie de Recklinghausen qui peuvent trancher. La formule sanguine n'est pas d'un grand poids, sauf dans la forme exceptionnelle d'anémie myéloïde qui est si particulière au cancer, au point qu'elle a pu faire porter à Naegeli le diagnostic de néoplasme rien que par l'étude du sang. Enfin, l'état général est plus touché dans le néoplasme, mais il existe des formes lentement évolutives qui peuvent prêter à erreur. C'est pourquoi, si le cancer primitif est méconnu, si cer, la cavité médullaire est élargie; les travées osseuses monstres, il ne faut pas hésiter à avoir recours à la biopsie que l'on pratiquera dans une zone légèrement atteinte.

Plus difficile encore est le diagnostic entre le *myélome multiple* et les métastases osseuses secondaires à un cancer primitif méconnu.

Dans les deux cas, les malades viennent pour des douleurs ou des fractures spontanées. Les premières sont plutôt thoraciques, dans le myélome, alors que

dans les métastases osseuses, elles sont surtout lombaires et pelviennes.

En faveur du myélome, notons la présence principalement au cou et au thorax de masses molles faisant corps avec l'os, et de splénomégalie, mais ces caractères sont inconstants.

La radiographie du squelette ne peut trancher entre les deux affections ; dans le myélome on trouve également des géodes à l'emporte-pièce, toutefois elles sont plus volontiers disséminées aux os plats.

Les analyses chimiques (calcémie, phosphatasémie, phosphatémie) sont sans intérêts pour la discrimination, sauf l'albumosurie de Bence Jones, caractéristique du myélome, mais malheureusement inconstante.

D'où l'intérêt de la biopsie ou mieux de la ponction sternale (Carnot), qui, non seulement permet d'affirmer le diagnostic de myélome, mais d'en découvrir la variété (érythrosarcome, myélocytome, myéloblastome, lymphocytome, plasmocytome).

Ce diagnostic de myélome est très important à faire au point de vue pratique, car cette affection est souvent très radiosensible (de Gennes, d'Allaines, Gally).

C'est également la biopsie qui tranchera en faveur des métastases osseuses multiples, et qui permettra de découvrir le cancer primitif jusque-là ignoré (minuscule squirrhe du sein, petit noyau thyroïdien, cancer du rein latent).

TRAITEMENT

Le traitement de l'ostéose cancéreuse diffuse est parfois décevant ; certains cas, en effet, ne sont pas plus radiosensibles que l'épithélioma primitif (Conrad).

Toutefois, dans d'autres observations, on signale d'excellents résultats sous l'influence des rayons : diminution des douleurs, recalcification radiologique, amélioration de l'état général (Béclère, Pfahler et O'Boyle, Pancoast, Quick, Holmes, Stern, Souques, Sicard, Haguenau et Coste, Belot, Solomon, Ledoux-Lebard, Coryn et Neumann, Marchal, Mallet, Soulié et Guy Albot, V. Carulla Ruéra).

Trémollières et Mallet ont préconisé la téléroentgenthérapie qui aurait, d'après les auteurs, non seulement un effet tissulaire, mais peut-être également glandulaire. Ce traitement, à dose minime, mais à large champ, a donné dans leur cas un résultat remarquable, tant sur les signes fonctionnels que sur les lésions radiologiques. C'est donc la téléroentgenthérapie qui semble donc être le traitement de choix, mais il faut surveiller attentivement la formule sanguine, afin d'éviter l'apparition d'une anémie radiothérapique.

On ne négligera pas d'y associer la méthode de Whipple, de Castle, la médication martiale et même les transfusions sanguines.

Les résultats thérapeutiques seront d'autant meilleurs que l'affection sera traitée plus précocement. Il ne faut pas attendre, en effet, l'apparition des énormes lésions osseuses pour commencer la radiothérapie. Certains auteurs ont d'ailleurs préconisé un traitement prophylactique par les rayons que l'on institue immédiatement après l'opération d'un cancer du sein par exemple. Cette question a été beaucoup discutée. En réalité, il existe des types favorables où ce traitement est logique et des types défavorables où il est contre-indiqué (Leroux et Perrot).

Actuellement, les auteurs s'abstiennent en général de radiothérapie post-opératoire et évitent des doses très pénétrantes qui, selon Coste, favoriseraient plutôt l'apparition des métastases, alors que des petites doses répétées réaliseraient une sorte de tyndallisation roentgenthérapie et pourraient donner de bons résultats.

Mais si la question de radiothérapie post-opératoire tend à être abandonnée, par contre, les auteurs modernes préconisent un traitement préventif par les rayons institués six mois après l'opération. De Gennes, d'Allaines et Gally, ayant étudié et remarquablement amélioré un myélome multiple, ont évité ainsi des récives. Certes, le myélome multiple est, dans l'ensemble, beaucoup plus sensible que les métastases cancéreuses diffuses secondaires d'un squir-

rie mammaire par exemple, mais la conduite à tenir est la même.

Il faut, soit faire une téléroentgenthérapie préventive tous les six mois après l'opération, soit surveiller attentivement le malade atteint d'un cancer opéré, et pratiquer au besoin dans les six mois des radiographies pour déceler des petites métastases latentes. Ainsi, dans bien des cas, l'on pourra obtenir une amélioration notable et une survie importante, car les cas radiosensibles au début sont assez fréquents.

CONCLUSIONS

L'ostéose cancéreuse diffuse ostéolytique se rencontre en clinique surtout au cours de l'évolution d'un *squirrhe mammaire*, parfois au cours de celle d'un néoplasme prostatique, car ce dernier détermine généralement des métastases condensantes.

C'est par *voie sanguine* que s'effectue la dissémination osseuse dans les cas purs, sans propagation ganglionnaire ou viscérale ; c'est également la même voie qui semble jouer dans les formes associées à ces métastases.

La *destruction osseuse* se fait par halistérèse autour des cellules cancéreuses ; elle aboutit à la formation de géodes décalcifiées et à la destruction osseuse ; l'os envahi par le néoplasme se coupe facilement au couteau ; il s'écoule un liquide brunâtre.

Dans les régions trop atteintes, on risque de ne plus trouver de cellules cancéreuses ; au contraire, ces dernières sont fréquentes dans les zones à peine touchées ; il peut en exister sur des fragments paraissant sains.

On a pu constater exceptionnellement une hyperparathyroïdie et assez souvent des calcifications métastatiques.

Cliniquement, l'affection débute souvent longtemps après le début du cancer primitif, par des *douleurs* ou des *fractures spontanées*.

La *radiographie* donne des renseignements capitaux et montre des géodes décalcifiées, arrondies, entourées par des travées osseuses normales et confluant ultérieurement. Fait important, les *zones distales des membres sont respectées*.

La *décalcification* occasionne souvent une hypercalcémie et une hyperphosphatémie ; il existe parfois une augmentation de la phosphatase.

L'examen de sang décèle une anémie assez modérée ; rarement, on a pu observer une forme bien spéciale : l'anémie avec myélémie.

La maladie évolue lentement vers la mort ; plusieurs fractures se produisent et le malade, grabataire, est emporté par des affections intercurrentes ; par contre, les formes associées à d'importantes métastases ganglionnaires et viscérales évoluent beaucoup plus rapidement vers la mort.

Le *diagnostic* de l'ostéose cancéreuse diffuse est évident si l'on connaît le néoplasme primitif, il peut être difficile dans le cas contraire, mais reposera sur l'examen radiographique du squelette et sur la biopsie qui sera pratiquée dans une région légèrement atteinte.

L'on éliminera facilement les kystes osseux multiples, les enchondromes multiples qui surviennent chez des sujets jeunes en bonne santé. L'on écartera les ostéoporoses glandulaires qui ont une décalcification

diffuse et non en géodes. La maladie de Paget sera surtout discutée avec la forme condensante. Par contre, l'ostéose fibro-géodique de Recklinghausen est d'un diagnostic souvent délicat lorsque l'on ignore le cancer primitif. Sur les clichés, la décalcification diffuse, le remaniement osseux, la topographie des lésions conduiront plus facilement au diagnostic d'ostéose parathyroïdienne que les analyses chimiques. Il reste encore à distinguer les métastases osseuses secondaires à un cancer primitif méconnu du myélome multiple ; en l'absence d'albumosurie de Bence Jones, la différenciation est très difficile et c'est la biopsie ou mieux la ponction sternale qui, dans ces cas encore, tranchera ; cette dernière dévoilera très souvent le cancer primitif.

Le traitement de l'ostéose cancéreuse diffuse est très décevant. Néanmoins, dans certains cas, on peut escompter une importante amélioration par la télé-radiothérapie qui doit être faite le plus précocement possible. Il semble qu'il faille l'instituer préventivement tous les six mois après l'ablation d'un squirrhe mammaire sans attendre l'apparition des signes cliniques ou radiologiques de l'ostéose cancéreuse diffuse.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
TANON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BACOCLOGLU, RACLEANU, VASILESCO. — Généralisation osseuse d'un cancer primitif du sein (*Gaz. Méd. Fr.*, juin 1934).
- BELOT, GASTAUD et LEPENNETIER. — Altérations osseuses et néoplasme prostatique (*Bull. Mém. Soc. Radiol.*, mai 1924).
- BELOT et LEPENNETIER. — Métastases osseuses des cancers du sein (*J. de Radiol. et d'Electr.*, 1925).
- BEN-RAÏS (H.). — Dyshématopoïèse et cancer ; anémie splénique, formes cliniques des tumeurs secondaires des os (*Thèse de Lyon*, 1925-1926).
- BERNARD (Etienne), BOYER, PORGE et Mlle GAUTHIER-VILLARS. — Métastases osseuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 22 mars 1937).
- BIZARD, DANDENDORP, CARLIER. — Métastases multiples osseuses d'un cancer du sein (*Echo Méd. Nord*, 1937).
- BOYER. — Ostéose cancéreuse diffuse et réactions parathyroïdiennes (*Thèse Paris*, 1937, Librairie Arnette).
- L'ostéose cancéreuse diffuse (*La Médecine*, juill. 1939).
- BURSZTYN. — *Thèse Toulouse*, 1936.
- CALVET. — Les tumeurs malignes secondaires des os (*Encycl. Méd. Chir.*).
- Les myélomes (*Ibid.*).

- CARNOT, — Métastases osseuses néoplasiques (*Clin. Méd. Hôtel-Dieu*, 1925).
- CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER. — Un cas de myélome multiple (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, janvier 1936).
- CHARBONNEL et L. MASSÉ. — Cancer secondaire généralisé à tout le squelette (*Gaz. Hebd. des Sc. Méd.*, 19 mai 1929).
- CONRAD. — Les métastases osseuses (*C. de Radiol.*, mai 1933).
- COSTE. — Cancer vertébral (*Thèse Paris*, 1925, Librairie Arnette).
- DELBET. — Sur les épithéliomas secondaires des os (*Ass. Fr. Et. Cancer*, 1925).
- DUCUING, MILESTZKY et MARQUES. — Documents pour l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse et du syndrome sanguin d'anémie myélogénique (*Toulouse Méd.*, 1937).
- DUVOIR, LAYANI, PAUTRAT. — Phosphatases sanguines et maladies osseuses (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1935).
- ENSELME et CHARLIN. — De l'interprétation de la calcémie en clinique ; essai de classification pathogénique des ostéopathies (*Lyon Méd.*, 1935).
- FOLLIASSON (A.), L. MENCIÈRE. — Métastases osseuses généralisées dans un cancer du sein (*Ann. d'Anat. Path.*, juin 1931).
- GARNIER et CATHALA. — Cancer généralisé du squelette secondaire à un cancer du sein (*Bull. Ass. Fr. Et. du Cancer*, 19 avril 1926).
- GENNES (De), D'ALLAINES GALLY. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 24 janvier 1934.
- HELLNER. — Les métastases osseuses des tumeurs malignes (*Chir. u. Orthop.*, Berlin, 1935).

- HOUDARD et MOUCHET. — Considérations sur les difficultés du diagnostic des lésions multiples du squelette.
- HUGUENIN, TRUBAUT, MILLOT. — *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, mars 1936.
- KLEMPERER. — Hyperplasie parathyroïdienne et destruction osseuse dans un cas de carcinomatose généralisée (*Surg. Gyn. and Obst.*).
- LABBÉ (M.), BOULIN, BEZANÇON (J.), UHRY, PETRESCO. — Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, juin 1931).
- LABORDE (S.), JOUVEAU-DUBREUIL, ROQUES (A.). — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un cancer du sein (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 21 déc. 1925, et discussion Roussy, Leroux, Bécclère, Delbet).
- LANGERON, MARTIN, GUICHARD. — Considérations anatomocliniques sur les myélomes multiples des os (*Lyon Méd.*, juin 1933).
- LENORMANT, WILMOTH, PERGOLA. — *Presse Méd.*, 21 mars 1934.
- LIFSCHITZ. — Diagnostic radiologique des tumeurs des os (*Thèse Paris*, 1925).
- MACH (R.) et MACH (Mme). — Myélome multiple simulant des métastases néoplasiques des os (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, févr. 1935).
- MACH et KLAGES. — Les anémies cancéreuses myélogènes (*Presse Méd.*, juin 1930).
- MARCHAL (Georges), MALLET (L.), SOULIÉ (P.), ALBOT (Guy). — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 fév. 1935).
- MEYERDING. — Radiothérapie des tumeurs des os (*Journ. of Bone a. Surg.*, juillet 1936).

- NABIAS (De). — Traitement des métastases osseuses par la curiethérapie (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 1926).
- PAUTRAT. — *Thèse Paris*, 1935 (Librairie Arnette).
- PALIOS. — Epithélioma du sein et lésions osseuses multiples (*Rev. Chir.*, sept. 1931).
- PASTEUR VALLÉRY-RADOT, STEHEM (J.), GAUTHIER-VILLARS (P.). — Epithélioma primitif du rein cliniquement latent avec métastases osseuses multiples (*Ann. d'Anat. Path.*, juin 1929).
- PETRESCO (M.), UHRY (P.). — Généralisation osseuse d'un épithélioma mammaire (*Ann. d'Anat.*, juillt 1931).
- PEYRON. — *Encycl. Médico-Chir.* (Cancer).
- PONTHUS (M.). — L'ostéose cancéreuse diffuse (signes radiologiques, aperçu pathogénique) (*Bull. et Mém. Soc. Radio. Méd. Fr.*, avril 1936).
- PONTHUS (P.). — L'ostéose cancéreuse diffuse — signes radiologiques, aperçu pathogénique (*Centre Méd.*, juin 1928).
- ROUSSY et LABORDE (S.). — A propos de la radiothérapie post-opératoire dans les cancers du sein (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, juill. 1924).
- ROUSSY et LEROUX. — A propos des métastases dans les cancers irradiés (*Ibid.*, juin 1924).
- SABADINI, MONTELLIER, CHECHAN. — *Presse Méd.*, 28 mars 1936.
- SOLCARD, ROLLAND, QUÉRANGAL DES ESSARTZ. — Carcinomatosse osseuse généralisée consécutive à un cancer du sein (*Ann. d'Anat. Path.*, mai 1932).
- SWYNGHEDAUW (E.) et QUÉNÉE. — Tumeur paranéphrétique latente avec métastases osseuses multiples (*Soc. Méd. du Nord*, mars 1934 ; *Soc. Méd. du Nord*, mai 1934).
- TAVERNIER. — Les tumeurs secondaires des os du bassin (*Lyon Chirurgical*, 1931).

THEVENIN. — *Thèse Montpellier* (1933).

TRÉMOLIÈRES et MALLET. — Cancer du sein généralisé au squelette traité par téléroentgenthérapie (*Paris Méd.*, oct. 1937).

VIENNOIS. — Contribution à l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse. Signes radiologiques, aperçu pathologique (*Thèse de Lyon*, 1935-1936).

WELTI, HUGUENIN, PLACA. — Aspect radiolog. d'ostéite fibro-kystique du bassin avec hypercalcémie et lésions d'hyperplasie parathyroïdienne par métastase d'épithélioma (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 1935).



IMPRIMERIE SPECIALE
DE LA LIBRAIRIE
LOUIS ARNETTE



